

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi yang modern semakin pesat dan canggih di zaman sekarang ini, ternyata tidak mampu menggeser atau mengesampingkan begitu saja peranan obat-obat tradisional, tetapi justru hidup berdampingan dan saling melengkapi. Hal ini terbukti banyaknya peminat pengobatan tradisional (Thomas, 1989).

Tanaman obat tradisional khususnya tanaman berkhasiat obat, tetap berlangsung penggunaannya di zaman modern ini, bahkan cenderung meningkat. Ini merupakan bukti bahwa masyarakat masih mengakui dan memanfaatkannya. Dengan demikian perlu dilestarikan dan dimanfaatkan jenis-jenis tanaman obat maupun resep-resep tradisional warisan orang tua dahulu dalam upaya menunjang pelayanan kesehatan (Wijayakusuma dan Dalimartha, 2000).

Semua obat yang menurunkan tekanan darah dengan mengubah fungsi simpatis dapat menyebabkan efek kompensasi melalui mekanisme yang tidak bergantung pada saraf adrenergik. Oleh karenanya, efek antihipertensi obat tersebut yang digunakan secara tunggal menjadi terbatas karena terjadinya retensi natrium oleh ginjal dan ekspansi volume darah. Untuk alasan tertentu obat antihipertensi simpatolitik paling efektif apabila digunakan bersama dengan diuretika (Katzung, 2001).

Diuretik efektif untuk menurunkan tekanan darah 10-15 mmHg pada sebagian besar pasien dan diuretika pada penggunaan tunggal seringkali

memberikan efek yang memadai untuk hipertensi esensial ringan dan sedang. Pada hipertensi yang lebih berat, diuretika digunakan dalam kombinasi dengan obat vasodilator dan simpatolitik yang digunakan untuk mengontrol kecenderungan terjadinya retensi natrium yang disebabkan obat tersebut (Katzung, 2001).

Salah satu contoh tanaman yang berkhasiat obat dan mempunyai multi manfaat kesehatan adalah seledri (*Apium graveolens*, Linn.). Tanaman yang juga terlihat cantik jika ditanam dalam pot ini lebih dulu dimanfaatkan sebagai bumbu masakan. Seledri biasa dipakai untuk memperkaya cita rasa sajian atau kaldu, salah satu manfaat seledri dalam bidang pengobatan adalah sebagai antihipertensi atau sebagai obat darah tinggi dengan cara memperlancar keluarnya urin (diuresis) (Dalimartha, 2000).

Pemakaian empiris herba seledri di masyarakat untuk obat darah tinggi biasanya dipakai herba seledri yang segar sebanyak ± 40 gram, direbus dengan 2 gelas air selama 15 menit, setelah dingin disaring. Hasil saringan diminum 2 kali sehari sama banyak pagi dan sore (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991).

Dengan pertimbangan di atas maka perlu dilakukan penelitian uji diuretika dari herba seledri secara ilmiah. Penelitian ini diharapkan bermanfaat dalam penemuan dan pengembangan obat tradisional yang nantinya bermanfaat dalam peningkatan kesehatan masyarakat.

B. Perumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak air herba *Apium graveolens*, Linn. mempunyai efek diuretik pada tikus jantan wistar?
2. Pada dosis berapakah ekstrak air herba *Apium graveolens*, Linn. menunjukkan efek diuretik pada tikus jantan wistar?

C. Tujuan Penelitian

1. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek diuretika dari ekstrak air herba *Apium graveolens*, Linn. pada tikus jantan wistar.
2. Pada dosis berapakah ekstrak air herba *Apium graveolens*, Linn. menunjukkan efek diuretik pada tikus jantan wistar.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman seledri (*Apium graveolens*, Linn.)

Kedudukan tanaman seledri dalam taksonomi adalah:

1.1 Sistematika tanaman

Divisi : Spermatophyta
 Subdivisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledonae
 Bangsa : Umbelliferae
 Marga : *Apium*
 Jenis : *Apium graveolens*, Linn.

(Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991)

1.2 Nama Umum / dagang : Seledri

1.3 Nama Daerah

Sumatera : Seledri (Melayu)

Jawa : Saladri (Sunda), Seledri (Jawa Tengah)

(Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991)

1.4 Nama Lain: Celery (Inggris), Celeri (Perancis), Seleri (Italia),

Selinon, Parsley (Jerman)

(Anonim, 2005)

1.5 Kegunaan

Seledri (*Apium graveolens*, Linn.) berkhasiat sebagai obat tekanan darah tinggi, *vertigo* disertai sakit kepala, tungkai bengkak karena timbunan cairan, masuk angin, mual, kolik, diare, rematik *gout*, asam urat darah tinggi, bronkhitis, batuk, mata kering (*xeroftalmia*), dan meningkatkan nafsu makan.

1.6 Kandungan kimia.

Tanaman seledri (*Apium graveolens*, Linn.) mengandung saponin, flavonoida, dan polifenol. Seluruh herba (termasuk akar) mengandung glikosida apiin (glikosida flavonoid), isoquersetin, dan umbelliferon juga mengandung mannite, innosite, asparagines, glutamine, linamarose, provitamin A, vitamin C, dan Vitamin B₁₁ (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991).

1.7 Deskripsi

- Habitus : Semak, tinggi ± 50 cm
- Batang : Tidak berkayu, bersegi, beralur, beruas, bercabang, tegak, hijau pucat
- Daun : Majemuk, menyirip ganjil, anak daun 3-7 helai, pangkal dan ujung runcing, tepi bergerigi, panjang 27 cm, lebar 2-5 cm, pertulangan menyirip, tangkai 12,7 cm, hijau keputih-putihan, hijau
- Bunga : Majemuk bentuk panjang, tangkai 2 cm, delapan sampai 12, tangkai kelopak 2,5 cm, hijau, benang sari lima, berlepasan, berseling dengan mahkota, ujung runcing, mahkota berbagi lima, bagian pangkal berlekatan, putih
- Buah : Kotak, bentuk kerucut panjang 1-1,5 mm, hijau kekuningan
- Akar : Tunggang, putih kotor.

(Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991)

1.8 Herba

Herba seledri adalah tanaman *Apium graveolens*, Linn. tanpa bunga, suku Apiaceae (Anonim, 1995^a).

2. Diuretika

Diuretika bekerja terutama dengan meningkatkan ekskresi ion-ion Na^+ , Cl^- atau HCO_3^- yang merupakan elektrolit utama dalam cairan luar sel (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Diuretika bermanfaat dalam pengobatan berbagai penyakit yang berhubungan dengan retensi abnormal garam dan air dalam kompartemen ekstraseluler tubuh (Foye, 1995).

Urin dieksresikan oleh ginjal. Unit fungsional dari ginjal adalah nefron, yang terdiri dari glomerulus, tubulus proksimalis dan distalis, lengkungan Henle dan saluran pengumpul (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Fungsi utama ginjal adalah memelihara kemurniaan darah dengan jalan mengeluarkan semua zat asing dan sisa pertukaran zat dari dalam darah. Ginjal merupakan organ tubuh terpenting pada pengaturan homeostasis yakni keseimbangan dinamis antara cairan intrasel dan ekstrasel, serta pemeliharaan volume total dan susunan cairan ekstrasel (Tjay dan Rahardja, 2002). Obat-obat ini bekerja khusus terhadap tubuli ginjal pada tempat yang berlainan, yaitu :

a) Tubuli Proksimal

Garam direabsorpsi secara aktif (70%), antara lain Na^+ dan air, begitu pula glukosa dan ureum. Karena reabsorpsi berlangsung proposional, maka susunan filtrat tidak berubah dan tetap isotonis terhadap plasma. Diuretika osmosis (manitol, sorbitol) bekerja disini dengan merintangi reabsorpsi air dan natrium (Tjay dan Rahardja, 2002).

b) Lengkungan Henle

Di bagian menaik lengkungan Henle ini, 25% dari semua Cl^- yang telah difiltrasi direabsorpsi secara aktif, disusul dengan reabsorpsi pasif dari Na^+ dan K^+ , tetapi tanpa air, hingga filtrat menjadi hipotonis. Diuretika lengkungan (furosemida, bumetamida, etakrinat) bekerja dengan

merintang transport Cl^- , dan demikian reabsorpsi Na^+ , pengeluaran K^+ , dan air diperbanyak (Tjay dan Rahardja, 2002).

c) Tubuli Distal

Di bagian pertama segmen ini, Na^+ direabsorpsi secara aktif tanpa air hingga filtrat menjadi lebih cair dan hipotonis. Senyawa thiazida dan klortalidon bekerja di tempat ini. Di bagian kedua segmen ini, ion Na^+ ditukarkan dengan ion K^+ atau NH_4^+ , proses ini dikendalikan oleh hormon anak-ginjal aldosteron. Antagonis aldosteron (spironolakton) dan zat penghemat kalium (amilorida, triamteren) bekerja disini (Tjay dan Rahardja, 2002).

d) Saluran Pengumpul

Hormon antidiuretik ADH (vasopresin) dari hipofise bertitik kerja disini dengan jalan mempengaruhi permeabilitas bagi air dari sel-sel saluran ini (Tjay dan Rahardja, 2002).

Pada umumnya diuretik dibagi dalam beberapa kelompok, yakni :

1). Diuretik osmosis.

Diuretik osmosis adalah senyawa yang dapat meningkatkan eksresi urin dengan mekanisme kerja berdasarkan perbedaan tekanan osmosa. Diuretik osmotik mempunyai berat molekul rendah, dalam tubuh tidak mengalami metabolisme, secara pasif disaring melalui kapsula Bowman ginjal, dan tidak diabsorpsi kembali oleh tubulus renalis.

Diuretik osmotik adalah natriuretik, dapat meningkatkan eksresi natrium dan air. Efek samping diuretika osmotik antara lain adalah gangguan keseimbangan elektrolit, dehidrasi, mata kabur, nyeri kepala

dan takikardia. Contoh : manitol, glukosa, sukrosa dan urea (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

2). Diuretik pembentukan asam

Diuretik pembentukan asam adalah senyawa organik yang dapat menyebabkan urin bersifat asam dan mempunyai efek diuretik. Senyawa golongan ini efek diuretiknya lemah dan menimbulkan asidosis hiperkloremik sistemik. Efek samping yang ditimbulkan antara lain adalah iritasi lambung, penurunan nafsu makan, mual, asidosis dan ketidaknormalan fungsi ginjal. Contoh : ammonium klorida, ammonium nitrit dan kalsium klorida (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

3). Diuretik merkuri organik

Diuretik merkuri organik adalah saluretika karena dapat menghambat absorpsi kembali ion-ion Na^+ , Cl^- dan air. Absorpsi pada saluran cerna rendah dan menimbulkan iritasi lambung sehingga pada umumnya diberikan secara parental.

Dibanding obat diuretik lain, penggunaan diuretik merkuri organik mempunyai beberapa keuntungan, antara lain tidak menimbulkan hipokalemi, tidak mengubah keseimbangan elektrolit dan tidak mempengaruhi metabolisme karbohidrat dan asam urat. Efek iritasi setempat besar dan menimbulkan nekrosis jaringan. Diuretik merkuri organik menimbulkan reaksi sistemik yang berat sehingga sekarang jarang digunakan sebagai diuretik. Contoh diuretik merkuri organik

adalah meralurid, merkurofilin, klormerodrin (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

4). Diuretik penghambatan karbonik anhidrase

Senyawa penghambat karbonik anhidrase adalah saluretik, digunakan secara luas untuk pengobatan sembab yang ringan dan moderat, sebelum ditemukan diuretik turunan tiazida. Efek samping yang ditimbulkan golongan ini antara lain adalah gangguan saluran cerna, menurunnya nafsu makan, parestisia, asidosis sistemik, alkalinisasi urin dan hipokalemi. Adanya efek asidosis sistemik dan alkalinisasi urin dapat mengubah secara bermakna perbandingan bentuk terionisasi dan yang tak terionisasi dari obat-obat lain dalam cairan tubuh, sehingga mempengaruhi pengangkutan, penyimpanan, metabolisme, eksresi dan aktivitas obat-obat tersebut.

Penggunaan diuretik penghambat karbonik anhidrase terbatas karena cepat menimbulkan toleransi. Sekarang diuretik penghambat karbonik anhidrase lebih banyak digunakan sebagai obat penunjang pada pengobatan glaukoma, dikombinasi dengan miotik, seperti pilokarpin, karena dapat menekan pembentukan *aqueous humour* dan menurunkan tekanan dalam mata. Contoh diuretik penghambat karbonik anhidrase adalah asetazolamid, metazolamid, etokzolamid, diklorfenamid (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

5). Diuretika turunan tiazida

Diuretik turunan tiazida adalah saluretik, yang dapat menekan absorpsi kembali ion-ion Na^+ , Cl^- dan air. Turunan ini juga

meningkatkan ekskresi ion-ion K^+ , Mg^{++} dan HCO_3^- dan menurunkan ekskresi asam urat. Diuretik turunan tiazida terutama digunakan untuk pengobatan sembab pada keadaan dekompensasi jantung dan sebagai penunjang pada pengobatan hipertensi karena dapat mengurangi volume darah dan secara langsung menyebabkan relaksasi otot polos arteriola. Turunan ini dalam sediaan sering dikombinasi dengan obat-obat antihipertensi, seperti reserpin dan hidralazin, untuk pengobatan hipertensi karena menimbulkan efek potensiasi.

Diuretik turunan tiazida menimbulkan efek samping hipokalemi, gangguan keseimbangan elektrolit dan menimbulkan penyakit pirai yang akut (Siswandono dan Rahardja, 2000). Diuretik turunan tiazida mengandung gugus sulfamil sehingga dapat menghambat enzim karbonik anhidrase. Juga diketahui bahwa efek saluretiknya terjadi karena adanya pemblokatan proses pengangkutan aktif ion klorida dan absorpsi kembali ion yang menyertainya pada lengkung henle, dengan mekanisme yang belum jelas, kemungkinan karena peran dari prostaglandin. Turunan tiazida juga menghambat enzim karbonik anhidrase di tubulus distalis tetapi efeknya relatif lemah. Contohnya adalah Hidroklorotiazid (H.C.T), bendroflumetiazid (Naturetin[®]), xipamid (Diurexan[®]), indapamid (natrilix[®]), klopamid, klortalidon (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

6). Diuretik hemat kalium

Diuretik hemat kalium adalah senyawa yang mempunyai aktivitas natriuretik ringan dan dapat menurunkan sekresi ion H^+ dan K^+ .

Senyawa tersebut bekerja pada tubulus distalis dengan cara memblok penukaran ion Na^+ dengan ion H^+ dan K^+ , menyebabkan retensi ion K^+ dan meningkatkan sekresi ion Na^+ dan air. Aktivitas diuretiknya relatif lemah, biasanya diberikan bersama-sama dengan diuretik tiazida. Kombinasi ini menguntungkan karena dapat mengurangi sekresi ion K^+ sehingga menurunkan terjadinya hipokalemi dan menimbulkan efek aditif. Obat golongan ini menimbulkan efek samping hiperkalemi, dapat memperberat penyakit diabetes dan pirai, serta menyebabkan gangguan pada saluran cerna (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

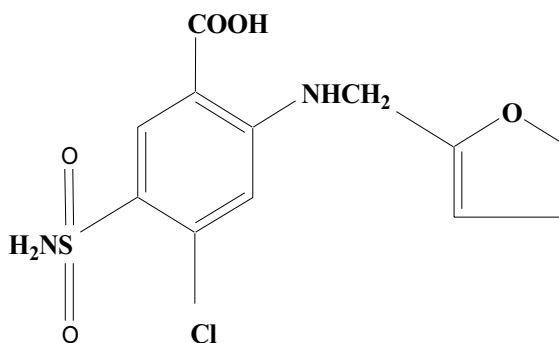
Diuretik hemat kalium bekerja pada saluran pengumpul, dengan mengubah kekuatan pasif yang mengontrol pergerakan ion-ion, memblok absorpsi kembali ion Na^+ dan eksresi ion K^+ sehingga meningkatkan eksresi ion Na^+ dan Cl^- dalam urin. Diuretik hemat kalium dibagi menjadi dua kelompok, yaitu diuretika dengan efek langsung, contohnya adalah amilorid dan triamteren, dan diuretika antagonis aldosteron, contohnya adalah spironolakton (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

7). Diuretik lengkung Henle

Diuretik lengkung Henle merupakan senyawa saluretik yang sangat kuat, aktivitasnya jauh lebih besar dibanding turunan tiazida dan senyawa saluretik lain. Turunan ini dapat memblok pengangkutan aktif NaCl pada lengkung Henle sehingga menurunkan absorpsi kembali NaCl dan meningkatkan eksresi NaCl lebih dari 25% (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Diuretik lengkung Henle menimbulkan efek samping yang cukup serius, seperti hiperurisemi, hiperglikemi, hipotensi, hipokalemi, hipokloremik alkalosis, kelainan hematologist dan dehidrasi. Biasanya digunakan untuk pengobatan sembab paru yang akut, sembab karena kelainan jantung, ginjal atau hati, sembab karena keracunan kehamilan, sembab otak dan untuk pengobatan hipertensi ringan. Untuk pengobatan hipertensi yang cukupan dan berat biasanya dikombinasi dengan obat antihipertensi (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

3. Furosemida (Asam 4-Kloro-N-Furfuril-5-Sulfamoil Antranilat)



Gambar 1. Struktur kimia furosemid (anonim, 1979)

Turunan sulfonamida ini berdaya diuresis kuat dan kerja di lengkung Henle bagian menaik. Sangat efektif pada keadaan edema di otak dan paru-paru akut (Tjay dan Rahardja, 2002). Absorpsi furosemid dalam saluran cerna cepat, ketersediaan hayatinya 60-69% pada subyek normal. Kadar darah maksimal dicapai 0,5-2 jam setelah pemberian oral, dengan waktu paro biologis \pm 2 jam (Siswandono dan Soekardja, 2000).

Furosemid mempunyai daya hambat enzim karbonik anhidrase karena merupakan derivat sulfonamida tetapi aktivitasnya terlalu lemah untuk menyebabkan diuresis di tubulus proksimal. Obat ini menyebabkan meningkatnya ekskresi K^+ dan kadar asam urat plasma. Ekskresi Ca^{++} dan Mg^{++} juga ditingkatkan sebanding dengan peninggian ekskresi Na^+ , tetapi tidak meningkatkan reabsorpsi Ca^{++} di tubuli distal (Anonim, 1995^b).

Furosemid dapat menyebabkan alkalosis metabolik akibat ekskresi Cl^- yang berlebihan. Furosemid terutama bermanfaat seandainya diuretik lain tidak efektif karena terjadinya hiponatremia, hipokalemia, dan alkalosis hipokloremik. Obat ini efektif untuk pengobatan edema yang berasal dari jantung, hati, atau ginjal. Efek sampingnya termasuk mual, muntah, diare dan anoreksia yang diperkecil dengan memberikan obat ini bersama makanan. Hiperurikemia dan hiperglikemia juga terjadi (Tjay dan Rahardja, 2002).

4. Maserasi

Maceration berasal dari bahasa latin *macerare*, yang artinya “merendam”. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan diluar sel dan didalam sel.

Maserasi pada umumnya dilakukan dengan cara: 10 bagian simplisia dengan derajat halus yang cocok dimasukkan ke dalam bejana, kemudian

dituangi dengan 75 bagian cairan penyari, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya, sambil berulang-ulang diaduk. Setelah 5 hari diserkai, ampas diperas. Ampas ditambahkan cairan penyari secukupnya diaduk dan diserkai, sehingga diperoleh seluruh sari sebanyak 100 bagian. Bejana ditutup, dibiarkan di tempat sejuk, terlindung dari cahaya, selama 2 hari. Kemudian endapan dipisahkan (Anonim, 1979). Maserasi merupakan proses paling tepat dimana obat yang sudah halus memungkinkan untuk direndam dalam menstruum sampai meresap dan melunakkan susunan sel, sehingga zat-zat yang mudah larut akan melarut (Ansel, 1989).

D. Landasan Teori

Pemberian infusa herba seledri (*Apium graveolens*, Linn.) konsentrasi 20%, dan 40% (2,5 ml/200 g BB) mampu memberikan efek diuretik pada tikus jantan Wistar (Hidayanti, 2006).

E. Hipotesis

Ekstrak air herba seledri (*Apium graveolens*, Linn.) mempunyai efek diuretika pada tikus jantan Wistar.